

COCAÍNA

História, Acções Neurobiológicas do Vício e Recaída e Perspectivas Terapêuticas

M.I.G. SILVA, M.C.O. CITÓ, P.F. VASCONCELOS, S.M.M. VASCONCELOS,
F.C.F. SOUSA

RESUMO

Objectivos: Passados mais de um século da extração do cloridrato de cocaína a partir da *Erythroxylon coca*, esta droga continua a ser um grave problema social e de saúde pública no Brasil e no mundo. O presente trabalho objetiva apresentar uma revisão da literatura científica sobre a cocaína, enfocando aspectos históricos de sua comercialização e consumo, suas alterações neurobiológicas nos diferentes sistemas de neurotransmissão, bem como aborda perspectivas terapêuticas para o vício.

Método: Uma busca eletrônica nos bancos de dados *Medline*, *Pubmed* e *Lilacs* foi realizada com o objetivo de selecionar estudos clássicos e recentes relevantes para a discussão do tema abordado.

Discussão: Um dos maiores problemas clínicos enfrentados no combate ao vício da cocaína é a recaída, relacionada aos sintomas de abstinência da droga. Tais sintomas são conseqüências de alterações neuroadaptativas provocadas pelo uso repetido da droga, os quais podem predizer o comportamento de busca e recaída após longos períodos de abstinência. Nos últimos anos, o crescente uso abusivo desta droga tem mobilizado pesquisadores no mundo inteiro em uma busca incansável por alternativas terapêuticas que reduzam as alterações comportamentais e neuroquímicas conseqüentes do vício.

Conclusão: Grandes avanços referentes à terapêutica do abuso e dependência da cocaína surgiram nos últimos anos. No entanto, faz-se necessário a continuidade de pesquisas visando um tratamento farmacológico eficaz e seguro para o drogadito.

SUMMARY

COCAINE

Historical Background, Neurobiology of the Addiction and Relapse and Therapeutic Perspectives

Obejective: Following more than a century of cocaine hydrochloride extraction from *Erythroxylon coca*, this drug remains representing a serious social and public health problem around the world. This paper intends to provide a review about the cocaine theme, focusing on historical background and on its different neurotransmission systems, as well as addresses therapeutics aspects about drug addiction.

Method: Electronic search in databases *Medline*, *Pubmed* and *Lilacs* was accomplished in order to select classics and recent studies relevant to the discussion of issue addressed.

Discussion: Previous studies have shown high vulnerability to relapse to cocaine seeking following prolonged withdrawal periods. Such behavioral consequences have been credited to induced changes in brain neurotransmitters provoked by repeated cocaine use. In recent years, the growing abuse of this drug has mobilized researchers worldwide in seeking for new therapies that reduce the behavioral and neurochemical changes resulting from addiction.

M.I.G.S., M.C.O.C., P.F.V.,
S.M.M.V., F.C.F.S.: Departamento de Fisiologia e Farmacologia. Universidade Federal do Ceará. Fortaleza. Brasil

© 2010 CELOM

Conclusion: Numerous advances regarding the treatment of cocaine abuse and dependence have emerged in recent years. However, research aiming at a safe and effective users' pharmacological treatment remain necessary and should be continued.

INTRODUÇÃO

Segundo o Informe Mundial sobre Drogas de 2007¹, a cocaína é considerada a segunda droga-problema mais comum no mundo e a principal das Américas. Estimativas do referido Informe indicam que o seu consumo afecta um número maior que 14 milhões de pessoas em todo o mundo, com idade entre 15 e 64 anos, sendo predominante entre jovens dos 20 aos 29 anos². Assim, o consumo de cocaína produz um grande impacto na saúde pública e, portanto, tem sido frequentemente o alvo de diversos estudos científicos em todo o mundo³⁻⁷.

A cocaína é o principal alcalóide activo existente nas folhas da planta *Erythroxylon coca*, um arbusto encontrado ao leste dos Andes e acima da Bacia Amazônica⁸. Provoca um elevado estímulo das vias de neurotransmissão, nas quais a dopamina, a noradrenalina e a serotonina estão relacionadas sendo, portanto, uma droga estimulante do Sistema Nervoso Central (SNC)⁹. Inicialmente, esta droga provoca uma sensação de euforia, prazer, melhora das atividades motoras e intelectuais, além de perda da sensação de cansaço e fadiga, atraindo, desta forma, milhares de adeptos a cada dia no mundo inteiro¹⁰.

A cocaína é comercializada na forma de um pó branco cristalino (cloridrato de cocaína), inodoro, de sabor amargo e solúvel em água; ou na sua forma cristalina pura (base de cocaína), mais conhecida como *base livre* ou *crack*. Dentre os seus usuários, esta droga tem recebido apelidos diversos como: *coca*, *branca*, *branquinha*, *gulosa*, *Júlia*, *neve* ou *snow*^{9,11}. Geralmente, o cloridrato de cocaína é consumido por inalação, podendo ser absorvido pelas mucosas do trato respiratório. Além disso, pode ainda ser injetado por via endovenosa puro ou misturado com outras drogas. Apenas a sua base livre ou *crack* é adequada para o fumo. Por vezes, a cocaína é adulterada com o objetivo de aumentar o seu volume ou de potenciar os seus efeitos. Nestes casos, é misturada a substâncias como: lactose, medicamentos anestésicos (procaína, lidocaína ou benzocaína), estimulantes (como anfetaminas ou cafeína) ou outras substâncias⁹, o que pode provocar reações adversas indesejadas em seus usuários, muitas vezes levando-os ao óbito¹².

Um dos maiores problemas clínicos enfrentados no combate ao vício da cocaína é a recaída que, muitas vezes, está relacionada aos sintomas de abstinência da droga,

como ansiedade, depressão, irritabilidade, fadiga, insônia, dentre outros¹³. Tais manifestações clínicas são conseqüências de alterações neuroadaptativas (transitórias ou persistentes) em determinadas áreas cerebrais, provocadas pelo uso repetido da cocaína, as quais podem predizer o comportamento de busca, *craving* (fissura) e recaída após períodos de abstinência relativamente longos¹⁴. Além disso, a manifestação desses sintomas pode acarretar na interrupção precoce do tratamento de usuários de cocaína¹⁵. Assim, estudos prévios mostram uma grande associação entre os sintomas da retirada desta droga e a severidade do vício¹⁶.

Ciclos de abuso de cocaína têm ocorrido através do mundo por mais de um século¹⁷. Nos últimos anos, o crescente uso abusivo desta droga traz conseqüências assustadoras para a saúde do indivíduo e para a sociedade como um todo e tem mobilizado pesquisadores no mundo inteiro em uma busca incansável por alternativas terapêuticas que reduzam as alterações comportamentais e neuroquímicas conseqüentes do vício.

O presente trabalho apresenta uma revisão da literatura científica sobre a cocaína, enfocando aspectos históricos de sua comercialização e consumo, seus efeitos neurobiológicos nos diferentes sistemas de neurotransmissão, bem como aborda perspectivas terapêuticas para o vício. Para tanto, foi realizada uma busca eletrônica nos bancos de dados *Medline*, *Pubmed* e *Lilacs*, com o objetivo de selecionar estudos clássicos e recentes relevantes para a discussão do tema abordado. Artigos que replicavam estudos anteriores ou que reafirmavam conceitos bem consolidados na literatura foram excluídos, evitando assim, um número excessivo de citações.

HISTÓRIA

Estudos arqueológicos mostraram que a utilização da folha da coca é muito antiga, tendo sido encontrados vestígios do seu consumo no Equador e no Peru datados de 2500 A.C. A planta *Erythroxylon coca* tem origem na América do Sul, nas regiões altas dos Andes. Foram os índios bolivianos Aymara, conquistados pelos Incas no século X, que começaram a utilizar a palavra *coca* que significa *planta* ou *árvore*. Nos séculos XII e XIII, a coca deu origem a inúmeros confrontos, até que os Incas, em 1315, conseguiram o seu monopólio. Para este povo, a coca era

uma planta medicinal e sagrada, incluída, por isso, em rituais religiosos, profecias, casamentos, funerais e nos rituais de iniciações de jovens nobres (*haruaca*)¹⁸. Até hoje os índios peruanos colocam as folhas de coca junto com os mortos acreditando ser um item necessário para o *além da vida*¹⁹. No entanto, a sua utilização não era generalizada, sendo apenas acessível à elite Inca²⁰.

No século XVI, os espanhóis, conquistadores da América, encontraram a civilização inca e admiraram-se com suas riquezas botânicas. Naquela época, a percepção de que os índios não conseguiam realizar o trabalho pesado sem o uso da coca sobrepujou a oposição da Igreja católica ao seu consumo e o rei espanhol Felipe II declarou que o acto de mascar coca era essencial à saúde do índio. Desta forma, na América Colonial o consumo de cocaína, antes privilégio da nobreza inca, se popularizou também entre os índios^{20,21}. No final do século XVI, a coca foi introduzida na Espanha pelos conquistadores para fins medicinais e como suposto afrodisíaco, porém seu uso não se difundiu na Europa nessa época^{21,22}.

Em 1858, o químico alemão Albert Niemann reconhece as propriedades estimulantes da planta coca e em meados de 1800 (1862) extrai a substância pura, cloridrato de cocaína. A droga foi inicialmente usada como medicamento para a astenia e diarreia num regimento alpino por Aschenbrant, um médico militar baviero. Foi rapidamente comercializada em grande escala, passando a ser constituinte de vários produtos como o vinho tônico de Ângelo Mariani (Vin Mariani), remédios caseiros (como cura para dor de cabeça e estimulante) e até mesmo da Coca-Cola²³. Acredita-se que a fórmula original da Coca-Cola, que foi desenvolvida em 1886 pelo farmacêutico John Pemberton, continha aproximadamente 2,5 mg de cocaína por 100 mL de solução. Nesse ínterim, a cocaína passou a ser o remédio de eleição para quase todas as doenças. Personalidades como Sir Arthur Conan Doyle (criador do famoso detetive Sherlock Holmes), Júlio Verne, Thomas Edison, o Papa Leão XIII, Rei William III, Alexandre Dumas, R.L. Stevenson, dentre outros se tornam seus convictos defensores⁹.

Durante praticamente todo o século XIX, a cocaína foi livre e entusiasticamente comercializada nos Estados Unidos^{8,20}. Era vendida nas ruas na sua forma pura, ou obtida de modo industrializado pela Parke Davis Company em quinze formas diferentes, tais como cigarros, pó, preparados para injetar e pastilhas²³. Era indicada para dores, cansaços, como substituto alimentar, entre outras. Somente em 1898, foi descoberta a fórmula exata de sua estrutura química e, em 1902, Willstatt (prêmio Nobel) produziu cocaína sintética em laboratório. Sob a forma de cloridrato de cocaína, a cocaína formava um pó branco cristalino²¹.

Ainda no século XIX, Sigmund Freud dedicou-se ao estudo da cocaína. Revisou a literatura disponível sobre o assunto e realizou uma experiência pessoal de auto-administração e observação de pacientes para os quais prescreveu a cocaína. Em julho de 1884 publicou seu famoso livro *Über Coca* (Sobre a Cocaína) recomendando-a para o tratamento da depressão, do nervosismo, doenças digestivas, alcoolismo, adição à morfina e asma. Diante de seu entusiasmo pela cocaína, Freud foi acusado de irresponsabilidade pela comunidade científica da época. Em 1887, o pesquisador reformula a sua posição, começa a trabalhar o conceito de toxicomania e publica *Fissura e Medo da Cocaína*, descrevendo os sintomas paranóides, as alucinações e a deterioração física e mental associada ao consumo repetido^{19,20}.

A cocaína foi empregada também como anestésico, inicialmente por Karl Koller, em 1884, que acabou desenvolvendo dependência devido à auto-administração. O médico Wiliam Halsted obteve sucesso no bloqueio da dor, dando início à era das cirurgias oculares, entre outras. Halsted, no intuito de pesquisar a substância, também passou a administrar cocaína em si mesmo e, similarmente à Koller, desenvolveu dependência. Buscando tratar o problema com a cocaína, Halsted utilizou-se de morfina, se tornando, também, dependente de morfina até o final de sua vida^{19,21}.

À ausência de leis ou regulamentos que limitassem a sua venda ou consumo, a cocaína tornou-se presente em farmácias, mercearias e bares, de modo que, episódios de toxicidade, tolerância, dependência e, até mesmo, morte pelo uso de tais produtos passassem a ser relatados em revistas médicas no início dos anos 20^{21,24}. Na mesma época, surgiram comercialmente seringas hipodérmicas, que facilitavam a chegada da droga na circulação, agravando-se ainda mais os problemas conseqüentes ao uso e vício²⁵.

De uma maneira mais acentuada nos anos 20, verificou-se nos países ocidentais um grande aumento no consumo de cocaína por aspiração nasal. Foram necessárias medidas de controle internacionais para que a magnitude desta epidemia começasse a sofrer uma redução. Até os anos 70, o consumo manteve-se bastante marginal, quando a partir daí a cocaína começou a ser associada à imagem de êxito social (nos Estados Unidos). Tal facto voltou a acentuar o consumo, que se generalizou às diferentes classes sociais e teve grande aceitação entre consumidores de outras drogas como heroína, álcool ou anfetaminas, tornando-se um grave problema de saúde pública²⁶.

No Brasil, os anos 80 marcam o aparecimento da cocaína no mercado negro. Inicialmente, como droga utilizada

pela elite, mas rapidamente sofreu banalização e generalização do seu consumo. Actualmente, enquanto o uso da cocaína parece ser menos prevalente na Europa do que nos EUA, na América do Sul ela consiste em um problema importante e crescente, particularmente em países produtores da droga, tais como Colômbia, Peru e Bolívia²⁷. O Brasil, devido à sua posição estratégica, tornou-se numa importante rota para o tráfico de cocaína e isto tem levado a uma disseminação de seu uso e ao surgimento de um importante mercado consumidor¹. Desta forma, actualmente, o uso da cocaína é frequentemente associado ao crime e, apesar das severas penas associadas ao porte e venda da droga, um crescente número de usuários continua a surgir a cada dia²⁸.

COCAÍNA

Mecanismo de acção, sintomas e reacções adversas

As monoaminas são compostos que possuem apenas um grupamento amina e compreendem a dopamina (DA), serotonina (5HT) e noradrenalina (NA). O processo de captação das monoaminas é de suma importância para a finalização da acção do neurotransmissor na fenda sináptica²⁹. A captação é mediada por um carreador ou transportador localizado no lado externo do neurônio catecolaminérgico. A cocaína actua bloqueando este mecanismo de captação de monoaminas, levando a uma potencialização inicial da atividade desses neurotransmissores nos receptores pós-sinápticos³⁰.

Desta forma, inicialmente, a droga provoca uma sensação de euforia e prazer e produz melhora das atividades motoras e intelectuais, além de perda da sensação de cansaço, anorexia e insônia, o que a torna bastante atraente entre os seus usuários¹⁰. No entanto, a cocaína também pode provocar uma variedade de efeitos adversos. Até mesmo em baixas doses, alguns usuários referem efeitos como inquietação, palpitações e ansiedade. Em altas doses (ou *overdose*), sinais e sintomas mais severos se desenvolvem.

A *overdose* pode ser deliberada ou acidental e o paciente pode apresentar psicose aguda ou comportamento maníaco, incluindo paranóia, pânico e agitação, além de alucinações táteis e visuais. Sintomas físicos e neurológicos também podem surgir, tais como hipertensão, tremores, hiperatividade, hiperreflexia, arritmias cardíacas e convulsões³¹. A morte, quando esta ocorre, é de forma relativamente rápida e imprevisível³², podendo se dar por hemorragia cerebral ou infarto cardíaco ou cerebral^{33,34}.

A *overdose* por cocaína é dose-relacionada, mas não dose-específica, com grandes variações dependendo da via de administração e características do paciente. As vias

injetáveis e o fumo de *crack* são associadas ao rápido início de acção e a liberação da droga para o cérebro e para outros órgãos e, por isso, são mais associadas a reacções adversas agudas³⁵. Em um estudo sobre reacções adversas por drogas estimulantes (pó da cocaína, anfetaminas e ecstasy) em uma amostra de viciados não submetidos a tratamento em Londres³⁶, cerca de um quarto (1/4) dos indivíduos que haviam usado cocaína na forma de pó relataram uma má experiência com a droga. As experiências mais comuns foram perda de apetite, ataques de pânico, paranóia e sensação de desmaio. O uso oral pode resultar em menor toxicidade do que o inalatório, injetável e o fumado, devido à rápida hidrólise sofrida pela droga no estômago³⁷. A curta duração de acção da cocaína e, como resultado desta curta acção, um aumento no número de administrações, também aumentam o risco de *overdose* por possíveis erros na quantidade de administração³⁵.

Outro factor que frequentemente contribui para a *overdose* de cocaína consiste nas impurezas da droga. De facto, actualmente, nos deparamos com um aumento de casos de emergências hospitalares envolvendo a cocaína, o qual é decorrente, principalmente, das impurezas existentes nas drogas de rua, que fazem com que os usuários aumentem a dose da droga para intensificar o seu efeito. Muitas vezes, estes próprios contaminantes podem potencializar os efeitos tóxicos da droga.

Cerca de 12 % das admissões em emergências hospitalares devido à intoxicação por cocaína requerem terapia anticonvulsivante^{38,39}, caracterizando as convulsões como um dos principais sintomas responsáveis pela passagem de usuários em tais emergências. As convulsões induzidas pela cocaína podem ocorrer tanto na *overdose* como no uso de doses mais baixas (durante certo período de tempo, o *kindling*), ou até mesmo após uma única dose^{39,40}. Tais convulsões são de difícil controle, pois podem levar o indivíduo a um estado de mal epiléptico, com possíveis lesões neuronais, e até mesmo à morte, caso não haja uma assistência rápida ao paciente visando o seu controlo. Além disso, muitas vezes, as convulsões podem ser resistentes aos anticonvulsivantes disponíveis, como benzodiazepínicos e barbitúricos, e são consideradas o principal determinante da morte relacionada ao uso da droga^{31,39}.

PARTICIPAÇÃO DOS SISTEMAS

Dopaminérgico, serotoninérgico, glutamatérgico e gabaérgico na neurobiologia do vício, abstinência e recaída ao uso da cocaína: Perspectivas terapêuticas

O processo de captação das monoaminas foi originalmente descrito por Axelrod (1971)²⁹ e é de suma importân-

cia para a finalização da acção do neurotransmissor na fenda sináptica, bem como para a síntese das monoaminas no neurónio pré-sináptico. Se por um lado a cocaína provoca sensações de euforia e prazer, considerados sintomas «positivos»³⁰, devido à intensificação na transmissão monoaminérgica, por outro, o bloqueio prolongado da recaptção, causado pelo uso crónico da droga, acarreta na depleção dessas monoaminas. A redução da transmissão monoaminérgica resulta em numerosos sintomas e desordens psiquiátricas como depressão, ansiedade, insónia, impulsividade e sintomas de agressividade. Tais manifestações clínicas estão associadas com a síndrome de abstinência da cocaína⁴¹.

Estudos envolvendo a retirada da cocaína costumavam receber atenção limitada de clínicos e pesquisadores, devido à natureza dos sintomas inespecíficos que provoca. Dados prévios demonstram que, mesmo sendo pouco específicos, tais sintomas apresentam potencial de reforço, responsável pelo intenso desejo de consumo na abstinência, chamado no meio psiquiátrico de «fissura» (*craving*, em inglês), que pode ser fonte de novas recaídas⁴¹.

De facto, desordens psiquiátricas como a depressão, ansiedade e pânico compartilham uma série de semelhanças neurobiológicas com a retirada da droga, como diminuição de serotonina e dopamina e aumento de factor de libertação de corticotropina. Em um estudo realizado por Gawin e Kleber (1986)⁴², foi observado que o tratamento de retirada de cocaína falhava, principalmente, porque os pacientes apresentavam depressão, um dos mais frequentes sintomas da síndrome de abstinência. Além disso, outros estudos demonstram que a manifestação de sintomas de retirada pode acarretar na interrupção precoce do tratamento de usuários de cocaína¹⁵.

Assim, diversos estudos têm demonstrado que muitos sistemas de neurotransmissão estão envolvidos na neurobiologia do vício e recaída induzidos pela administração abusiva de cocaína⁴³⁻⁴⁷. Dentre eles, destacam-se a participação do sistema dopaminérgico e serotinérgico.

COCAÍNA, O SISTEMA DOPAMINÉRGICO

Perspectivas terapêuticas

A maioria dos estudos que abordam as características neurobiológicas e comportamentais do vício e abstinência ao uso repetido de cocaína, enfoca o papel da transmissão dopaminérgica. Estudos realizados por nosso grupo têm verificado várias alterações nesse sistema de transmissão em animais submetidos a diferentes períodos de abstinência da cocaína⁴⁸⁻⁵⁰.

É bastante documentado na literatura científica que a DA exerce um papel importante na motivação e reforço⁵¹⁻⁵³. Os neurónios dopaminérgicos são ativados por estímulos que encorajam a pessoa ou o animal a interpretar ou repetir um determinado comportamento (i.e. estímulo motivacional). Tal estímulo converge dos grupos celulares dopaminérgicos A8, A9 e A10, de onde a informação é passada a diversas áreas cerebrais onde estão localizadas as terminações dos neurónios dopaminérgicos. Conseqüentemente, através da ativação destes neurónios, o estímulo motivacional pode influenciar a atividade de várias áreas cerebrais, o que pode determinar diferentes funções comportamentais.

Como referido anteriormente, a cocaína aumenta os níveis de DA no meio extracelular, por bloquear sua proteína transportadora e, conseqüentemente, impedir sua recaptção para o neurónio pré-sináptico³⁰. Estudos demonstram que o aumento deste neurotransmissor em determinadas áreas cerebrais, como por exemplo, no núcleo *accumbens*, é responsável pelos efeitos de reforço da cocaína. A ativação do sistema nervoso simpático também ocorre, explicando os efeitos ativadores da droga, os quais incluem a taquicardia, aumento da pressão sanguínea sistólica, midríase e outros efeitos simpáticos⁵⁴.

Mais especificamente, os receptores D1, D2 e D3 podem estar envolvidos no efeito de reforço no sistema mesolímbico dopaminérgico. A atividade do receptor D1 foi demonstrada ocorrer predominantemente no *shell* do núcleo *accumbens*, o qual está relacionado com aspectos motivacionais do vício por cocaína⁵⁵. Leshner (1996)⁵⁶ também sugeriu que os receptores D1 podem estar envolvidos na saciedade pela cocaína, visto que agonistas D1 suprimem a auto-administração em ratos. Respalando os resultados obtidos por Leshner (1996)⁵⁶, Caine e colaboradores, em estudo recente (2007)⁵⁷, demonstraram que camundongos *knock-out* para receptores D1 não exibiram comportamento de auto-administração da cocaína. Tais estudos podem justificar o uso de antagonistas dopaminérgicos D1 no tratamento da dependência de cocaína, sobretudo, auxiliando na redução do comportamento de busca pela droga.

Os receptores D2 também possuem importância nos efeitos de reforço da cocaína. Tais receptores apresentam um possível papel nos comportamentos motores envolvidos no vício pela cocaína, considerando que agonistas D2 induzem uma procura pela droga⁵⁶. No entanto, os dados da literatura a respeito da participação deste receptor na neurobiologia da cocaína são paradoxos. Alguns estudos sugerem que o comportamento de busca pela droga se deve a um aumento na quantidade de receptores D2 no

corpo estriado, o qual está envolvido nos comportamentos motores⁵⁸. Por outro lado, outros investigadores reportam uma predisposição à auto-administração de cocaína relacionada à redução da densidade desses receptores no corpo estriado de primatas⁵⁹, bem como em córtex frontal de humanos⁶⁰, mesmo após períodos relativamente longos de retirada. No entanto, um recente trabalho realizado por Briand et al (2008)⁶¹, indica uma possível resolução para a contradição entre tais estudos. Os autores esclarecem que os receptores D2 existem em dois estados de afinidade, sendo um alto (*high-affinity state*) e um baixo (*low-affinity state*). O estudo demonstrou que a experiência de auto-administração de cocaína produz um aumento (aproximadamente de 150%) na proporção dos receptores no estado *high* no estriado dos animais (mesmo após 30 dias da retirada da droga) sem, portanto, modificar a densidade desses receptores. Os autores sugerem ainda que esse aumento dos receptores D2 no estado *high* resulta na supersensibilidade dopaminérgica e que isto pode explicar porque estímulos neste sistema de neurotransmissão são tão efetivos em produzir recaída em indivíduos com história de exposição à cocaína.

Com relação aos receptores D3, estudos prévios também descrevem a sua possível participação na habilidade da cocaína em produzir reforço⁶². Tais estudos sugerem que o bloqueio selectivo destes receptores pode inibir o comportamento de busca e recaída ao consumo^{63,64}. No entanto, esta hipótese tem sido dificilmente testada devido à escassez de ligantes selectivos para os receptores D3. Apenas com o surgimento recente de novas substâncias seletivas para este receptor^{65,66}, é que foram possíveis a realização de estudos mais minuciosos em modelos animais de vício. Recente estudo realizado por Xi et al (2006)⁶⁷, demonstrou que a administração sistêmica de um antagonista fortemente selectivo para os receptores D3 da dopamina atenuaram consideravelmente os efeitos de recompensa e recaída provocados pela cocaína, corroborando com a hipótese da participação destes receptores na neurobiologia do vício.

Assim, receptores do tipo D3 da DA têm também, recentemente, recebido especial atenção como um alvo potencial para o tratamento do vício pela cocaína⁶⁷.

COCAÍNA, O SISTEMA SEROTONÉRGICO

Perspectivas Terapêuticas

Além da DA, a cocaína atua bloqueando também a recaptção de 5-HT, o que resulta em um aumento dos níveis desta monoamina na fenda sináptica após a administração da droga^{30,68}. Segundo Stahl (1998)⁶⁹, a seroto-

nina é um neurotransmissor do SNC que também está relacionada com o estado motivacional e resposta a drogas de abuso como a cocaína.

De facto, experimentos em animais, utilizando uma combinação de modelos comportamentais e microdiálise, demonstraram que a administração de cocaína a ratos concomitantemente aumentou a atividade locomotora dos animais e elevou seus níveis de DA e 5-HT no núcleo *accumbens*⁷⁰. Alterações semelhantes foram também observadas em modelos animais de auto-administração endovenosa de cocaína. Tais modelos são considerados os que melhor simulam o abuso da droga em humanos, uma vez que o reforço positivo do animal, induzido pela auto-administração de cocaína, corresponde aos efeitos de euforia em humanos⁷¹.

Como referido anteriormente, o bloqueio prolongado da recaptção das monoaminas, causado pelo uso crônico da cocaína, pode levar também a redução da transmissão serotonérgica (além da dopaminérgica), o que pode contribuir diretamente com muitos aspectos da síndrome de abstinência, sobretudo, com os sintomas de desordens psiquiátricas⁴¹. Enquanto em humanos tais sintomas correspondem apenas a evidências indiretas do déficit de 5-HT, em animais, estudos utilizando técnicas de microdiálise têm, de facto, demonstrado ocorrer a diminuição dos níveis dessa monoamina no núcleo *accumbens* durante a retirada da auto-administração de cocaína^{62,72}.

Além da supressão de 5-HT, observada durante a abstinência subsequente a um longo período de consumo da cocaína, um crescente número de evidências indicam que os receptores 5-HT1B desempenham um importante papel na modulação das alterações comportamentais, neuroquímicas e celulares induzidas pela cocaína⁷³⁻⁷⁶. Durante a fase de retirada inicial da cocaína, observa-se uma subsensibilidade desses receptores, a qual foi atribuída a uma *downregulation* adaptativa dos mesmos, que se desenvolve durante a auto-administração prolongada da cocaína para compensar o aumento nos níveis sinápticos de 5-HT induzido pela droga. Por outro lado, a supersensibilidade subsequente é presumível resultar de uma deficiência extracelular de 5-HT durante a retirada da droga. Estes achados indicam a participação dos receptores 5-HT1B na síndrome de abstinência e sensibilização produzida pela administração repetida de cocaína⁷⁷.

De facto, os estudos iniciais realizados por Parsons et al (1998)⁷³, evidenciaram que a ativação de receptores 5-HT1B utilizando substâncias agonistas (RU 24969, CP 94,253 e CP 93,129) potencializaram as propriedades de reforço da cocaína, sugerindo a participação desses receptores no desenvolvimento da dependência à cocaína. No

entanto, apenas em estudo recente, O'Dell e Parsons (2004)⁷⁸ demonstraram que a ativação desses receptores na Área Tegmental Ventral (VTA) potencializou o aumento dos níveis de DA no núcleo *accumbens* por aumentar a habilidade da cocaína de diminuir o efluxo do GABA nesta área cerebral.

No entanto, diversos outros estudos pré-clínicos utilizando microdiálise, têm demonstrado que o aumento da liberação de DA no núcleo *accumbens* pode ser obtido não só mediante a administração de agonistas 5-HT1B, mas também através do uso de agonistas dos receptores 5-HT2A e 5-HT3 ou de antagonistas dos receptores 5-HT2A⁷⁹⁻⁸¹. Desta forma, devido à importância do aumento nos níveis de DA no núcleo *accumbens* para a modulação dos efeitos de reforço da cocaína, juntos, os achados dos estudos acima citados sugerem benefícios através da terapia com agonistas serotoninérgicos, particularmente os selectivos para os receptores 5-HT1B, os quais são desprovidos de seus próprios efeitos de recompensa⁷³. Tais substâncias podem reverter o déficite da neurotransmissão serotoninérgica, levando à supressão dos sintomas de depressão, insónia, agressividade e ansiedade e ainda aumentar os níveis sinápticos de DA, restabelecendo, assim, a habilidade de sentir prazer, bem como equilibrando também o sistema de recompensa⁷².

COCAÍNA E A NEUROTRANSMISSÃO GLUTAMATÉRGICA E GABAÉRGICA

Perspectivas Terapêuticas

O glutamato é o principal transmissor excitatório do sistema nervoso central de mamíferos⁸². Estudos realizados nos últimos anos têm demonstrado o seu envolvimento em processos de aprendizado, memória, plasticidade sináptica, dependência e tolerância a drogas, bem como na ansiedade e depressão, dentre outros^{83,84}. Após ser liberado na fenda sináptica, o glutamato pode se ligar a receptores ionotrópicos (associados a canais iónicos) e a receptores metabotrópicos (ligados à proteína G). Dentre os receptores ionotrópicos podemos citar: NMDA (N-metil-D-aspartato; subunidades: NR1, NR2A-D, NR3), AMPA (propionato de α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazole; subunidade: GluR1-4) e cainato (CA; subunidades: GluR5-7, KA1-2). Os receptores glutamatérgicos desempenham um papel nas alterações adaptativas e patológicas a longo prazo no cérebro, sendo de especial interesse como alvos potenciais para fármacos, em particular por causa da plasticidade sináptica e excitotoxicidade mediada por estes receptores⁸⁵.

Ainda que a maioria dos estudos que abordam as ca-

racterísticas neurobiológicas do uso abusivo de cocaína enfoque o papel da transmissão dopaminérgica, recentes dados apóiam a hipótese de que alterações na transmissão glutamatérgica (na projecção do córtex para o núcleo *accumbens*) medeiam alterações comportamentais e de neuroplasticidade associadas com o vício, incluindo recaída e sensibilização^{14,86}. Estudos afirmam que a participação do glutamato em tais alterações resulta de uma aumentada responsividade dos receptores glutamatérgicos à estimulação no núcleo *accumbens* e VTA^{87,88}, mesmo após uma única exposição à cocaína⁸⁹. De facto, o aumento na expressão de receptores AMPA e NMDA tem sido proposto como um possível mecanismo para a excitabilidade aumentada de neurónios dopaminérgicos mesocorticolímbicos, bem como para a sensibilização comportamental induzida pela cocaína^{87,88}.

Ainda, um estudo realizado por Tang et al (2004)¹⁴, foi o primeiro a avaliar alterações também nos múltiplos subtipos dos receptores ionotrópicos do glutamato em várias regiões cerebrais após a auto-administração e retirada de cocaína. Os autores sugerem que tais alterações observadas podem estar relacionadas com comportamentos associados com a abstinência, tais como ansiedade, sensibilização e outros efeitos de retirada, e podem ser um importante mecanismo pelo qual a cocaína exerce efeitos duradouros no sistema dopaminérgico mesolímbico.

Os comportamentos defensivos (CD) consistem nas reacções do organismo a perigos presentes ou potenciais e, tem sido sugerido que transtornos de ansiedade são causados por uma detecção falha e, conseqüentemente, pela expressão inadequada dos CD. Os estudos iniciais realizados por Carobrez (1987)⁹⁰ e Graeff et al (1988)⁹¹ sobre a participação dos aminoácidos excitatórios nos CD mostraram que o glutamato foi capaz de evocar tais comportamentos em ratos, um efeito que pôde ser seletivamente bloqueado pelo antagonismo de suas acções. Estudo realizado por Martinez et al (2002)⁹² sugeriu que bloqueadores dos receptores NMDA do glutamato (AP-7 e NBQX) provocaram um efeito ansiolítico em ratos submetidos ao teste do *Plus Maze*. Desta forma, vários autores têm sugerido a transmissão glutamatérgica como um alvo estratégico para o tratamento de diversas condições neuropsiquiátricas, incluindo a ansiedade e a depressão conseqüentes à abstinência de cocaína⁸⁴.

O ácido γ -aminobutírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório no SNC, e estudos recentes também demonstram o seu envolvimento em processos de neuroadaptação causados pela interrupção da administração da cocaína⁹³. Tais estudos oferecem respaldo para a ideia de que drogas GABAérgicas podem auxiliar nos tratamentos

dos transtornos de retirada de uma grande variedade de drogas de abuso, incluindo a cocaína^{94,95}.

O GABA atua em dois tipos distintos de receptores: GABA_A e GABA_B. O receptor GABA_A consiste em um canal regulado por ligante, sensível ao cloreto, enquanto os receptores GABA_B são acoplados à proteína G e regulam canais de K⁺ que, quando activados, reduzem a condutância ao Ca⁺⁺ e inibem a produção de AMPc⁹⁶. Uma crescente literatura de estudos clínicos e pré-clínicos sugere que agonistas do receptor GABA_B, particularmente o *baclofen*, são capazes de ajudar na manutenção da abstinência e reduzir a auto-administração de cocaína⁹⁴. Os neurónios GABAérgicos fazem parte do sistema dopaminérgico mesolímbico e acredita-se que agonistas dos receptores GABA_B inibitórios possam ter potencial actividade terapêutica por reduzir a actividade nesse sistema⁹⁷.

Perspectivas Terapêuticas

Passados mais de um século da extração do cloridrato de cocaína a partir da *Erythroxylon coca*, esta droga continua a ser um grave problema social e de saúde pública no Brasil e no mundo. Durante os vários ciclos de abuso de cocaína surgidos ao longo desse tempo, uma variedade de programas psicossociais e de farmacoterapia têm surgido, com o propósito de encontrar soluções para o alívio dos sintomas físicos e psicossociais provocados pelo abuso da cocaína.

Considerando os conhecimentos neuroquímicos referentes ao uso abusivo da cocaína, nos últimos anos, algumas substâncias têm sido o alvo de estudos científicos, com resultados promissores. Entre outras, estão o BP-897, um agonista dos receptores D3 e a vanoxerina, um inibidor altamente selectivo da recaptção da dopamina. Resultados também promissores surgiram com duas substâncias que actuam no sistema gabaérgico, o baclofen e o ácido valpróico. Em doentes com história de abuso de cocaína associada ao álcool, o dissulfiram também se mostrou promissor na síndrome de abstinência. Alguns estudos controlados com placebo relataram bons resultados com o topiramato, uma droga antiepiléptica licenciada, bem como com a tiagabina, um inibidor da recaptção do GABA, também aprovado como anticonvulsivante⁹⁸. O uso de agentes antipsicóticos também tem sido considerado, particularmente porque a cocaína pode induzir alucinações e paranóia⁹⁹.

Recentemente, o modafinil (com mecanismo de acção ainda indefinido), aprovado para o tratamento da narcolepsia, demonstrou ser eficiente na abstinência da cocaína em ensaios pré-clínicos e clínicos¹⁰⁰, uma vez que reduziu

os efeitos de reforço induzidos pela droga. Outra alternativa recente e bastante promissora está na administração intranasal de uma *vacina*, composta por filamentos de um bacteriófago, que desencadeia uma reacção imune no organismo contra a cocaína. De acordo com Dickerson e Janda (2005)¹⁰¹, as partículas que compõem a *vacina* penetram no SNC e são capazes de se ligarem à cocaína e de bloquearem os seus efeitos.

CONCLUSÃO

Apesar dos grandes avanços da neurociência, referentes à terapêutica do abuso e dependência da cocaína, surgidos nos últimos anos, infelizmente, ainda não está disponível nenhum tratamento farmacológico eficaz e aprovado para o tratamento efectivo e seguro do drogado. Como a cocaína continua sendo um sério problema social e de saúde pública no mundo todo, a continuidade das pesquisas buscando a farmacoterapia ainda é fundamental.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. World Drug Report: Disponível em: http://www.unodc.org/pdf/research/wdr07/WDR_2007.pdf (Acedido Março 2008)
2. HIBELL B, ANDERSSON B, BJARNASSON T: The ESPAD report 2003: alcohol and other drug use among students in 35 European countries. Conselho Sueco para a Informação sobre o Álcool e Outras Drogas (CAN) e Conselho da Europa, Grupo Pompidou, 2004.
3. DUNWIDDIE TV, PROCTOR WR, TYMA, J: Local anaesthetic actions of cocaine: effects on excitatory and inhibitory synaptic responses in the hippocampus in vitro. Br J Pharmacol 1988;95:1117-24
4. BROWN BS: A report on the Nacional AIDS Demonstration Research Program. In: G. Buhringer, J. J. Platt (Eds.) Drug addiction treatment research: German and American perspectives. Malabar, Fla.: Krieger 1992; 519-528
5. HANSON GR, JENSEN M, JOHNSON M, WHITE S: Distinct features of seizures induced by cocaine and amphetamine analogs. Eur J Pharmacol 1999;377:167-173
6. SOARES BG, LIMA MS, REISSER AA, FARRELL M: Dopamine agonists for cocaine dependence. Cochrane Database Syst Rev 2003;(2):CD003352
7. FEBO M, SEGARRA AC, TENNEY JR, BREVARD ME, DUONGA TQ, FERRIS CF: Imaging cocaine-induced changes in the mesocorticolimbic dopaminergic system of conscious rats. J Neurosci 2004;139:167-176

8. LEITE MC: História da cocaína *Apud* Leite MC & Andrade AG. Cocaína e crack: dos fundamentos ao tratamento. Porto Alegre: Artmed 1999;15-23
9. PLATT JJ: Cocaine addiction: theory, research and treatment. Harvard University Press 1997;269
10. POLLOCK DA, HOLMGREEN P, LUI KJ, KIRK ML: Discrepancies in the reported frequency of cocaine-related deaths, United States, 1983 through 1988. *JAMA* 1991;266:2233-7
11. COX T, JACOBS M, LEBLANC A, MARSHMAN J: Drugs and drug abuse: a reference text. Toronto: Addiction Research Foundation Press 1983;220
12. SHANNON M: Toxicology reviews: fomepizole-a new antidote. *Pediatr Emerg Care* 1998;14(2):170-2
13. KAPLAN HI, SADOCK BJ: Substance related disorders. In: Kaplan, H.I.; Sadock, B.J. editors. *Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*. 8th ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1998;419-426
14. TANG W, WESLEY M, FREEMAN WM, LIANG B, SCOTT EH: Alterations in ionotropic glutamate receptor subunits during binge cocaine self-administration and withdrawal in rats. *J Neurochem* 2004;89:1021-33
15. MULVANEY FD, ALTERMAN AI, BOARDMAN CR, KAMPMAN K: Cocaine abstinence symptomatology and treatment attrition. *J Subst Abuse Treat* 1999;16:129-135
16. SCHUCKIT MA, DAEPEN JB, DANKO GP et al: Clinical implications for four drugs of the DSM-IV distinction between substance dependence with and without a physiological component. *Am J Psychiatry* 1999;156:419
17. FISCHMAN MW, HANEY M: Neurobiology of stimulants. In: M. Galanter & H. D. Kleber (Orgs.). *Textbook of substance abuse treatment*. Washington, DC. 2a ed. The American Psychiatric Press 1999;21-31
18. SIEGEL RK: Cocaine smoking. *J Psychoactive Drugs* 1982;14(4):271-359
19. WEISS RD, MIRIN SM, BARTEL RL: Cocaine. Washington-DC. 2a ed. American Psychiatric Press 1994
20. BAHLS FC, BAHLS SC: Cocaína: origens, passado e presente. *Interação em Psicologia* 2002;6(2):177-181
21. FERREIRA PEM, MARTINI RK: Cocaína: lendas, história e abuso. *Rev Bras Psiquiatr* 2001;23(2):96-9
22. HERNÁNDEZ L, SÁNCHEZ MAM: Cocaína (I). *Farmacologia. Intoxicação aguda*. In: Lorenzo P, Ladero JM, Leza JC, Lizasoain I. *Drogodependencias Farmacologia, Patologia. Psicopatologia. Legislación*. Madrid, España: Editorial Medica Panamericana 1999;113-134
23. CARLINI-COTRIM B: Movimentos e discursos contra as drogas: O caso da sociedade norte-americana. *Rev Bras Psiquiatr Am Latin* 1995;17(3):93-101
24. BAILEY BJ: Looking back at a century of cocaine – use and abuse. *Laryngoscope* 1996;106(6):681-3
25. KARCH SB: Cocaine: history, use, abuse. *J R Soc Med* 1999;92(8):393-7
26. CREGLER LL, MARK H: Medical complications of cocaine abuse. *N Engl J Med* 1986;315:1495-00
27. NEGRESS JC: Cocaine problems in the coca-growing countries in South America. In: Cocaine: scientific and social dimensions. Wiley chichester-Ciba. Found Symposium 1992;166:40-56.
28. FISCHMAN MW: Cocaine and the amphetamines. In: Meltzer, H. Y. (ed). *Psychopharmacology: The third Generation of Progress*. New York: Raven Press 1987;1543-53.
29. AXELROD, J: Noradrenaline: Fate and control of its biosynthesis. *Science* 1971;173:598-606
30. REITH ME, LI MY, YAN QS: Extracellular dopamine, norepinephrine, and serotonin in the ventral tegmental area and nucleus accumbens of freely moving rats during intracerebral dialysis following systemic administration of cocaine and other uptake blockers. *Psychopharmacol* 1997;134:309-317
31. BENOWITZ NL: Clinical pharmacology and toxicology of cocaine. *Pharmacol Toxicol* 1993;72:3-12
32. SMART RG, ANGLIN L: Do we know the lethal dose of cocaine? *J Forensic Sci Int* 1987;32:303-312
33. CALLAWAY CW, CLARCK RF: Hyperthermia in psychostimulant overdose (review). *Ann Emerg Med* 1994;24:68-76
34. DAVIS GG, SWALWELL CI: The incidence of acute cocaine or methamphetamine intoxication in deaths due to ruptured cerebral aneurysms. *J Forensic Sci* 1996;41:626-8
35. POTTIEGER AE, TRESSEL PA, INCIARD JA, ROSALES TA: Cocaine use patterns and overdose. *J Psychoactive Drugs* 1992;24:399-410
36. WILLIAMSON S, GOSSOP M, POWIS B, GRIFFITHS P, FOUNTAIN J, STRANG J: Adverse effects of stimulant drugs in a community sample of drug users. *Drug Alcohol Depend* 1997;44:87-94
37. GAY GR: Clinical management of acute and chronic cocaine poisoning. *Ann Emerg Med* 1982;11:562-572
38. DERLET RW, ALBERTSON TE, RICE P: The effect of haloperidol in cocaine and amphetamine intoxication. *J Emerg Med* 1989;7:633-7
39. DHUNA A, PASCUAL-LEONE A, LANGENDORF F, ANDERSON DC: Epileptogenic properties of cocaine in humans. *Neurotoxicol* 1991;12:621-6
40. KRAMER LD, LOCKE GE, AGUNYEMI A, NELSON L: Cocaine related seizures in adults. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1990;16:309-317
41. FOCCHIA GRA, LEITE BMCL, SCIVOLETTOC S: Utilização do agonista dopaminérgico pergolida no tratamento da *fissura* por cocaína. *Rev Bras Psiquiatr* 2001;23(4):188-194
42. GAWIN F, KLEBER HD: Abstinence symptomatology and psychiatric diagnosis in cocaine abusers. Clinical observations. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:104-13
43. KOE BK: Molecular geometry of inhibitors of the uptake of catecholamines and serotonin in synaptosomal preparations of rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1976;199:649-661
44. WOLF ME: The role of excitatory amino acids in behavioral sensitization to psychomotor stimulants. *Prog Neurobiol* 1998;54:620-679
45. VANDERSCHUREN LJ, KALIVAS PW: Alterations in dopaminérgica and glutamatergic transmission in the induction and expression of behavioral sensitization: a critical review of preclinical studies. *Psychopharmacol* 2000;151:99-120
46. TZSCHENTKE TM, SCHMIDT WJ: Glutamatergic mechanisms in addiction. *Mol Psychiatry* 2003;8:373-82.
47. HUMMEL M, ANSONOFF MA, PINTAR JE, UNTERWALD EM: Genetic and pharmacological manipulation of mu opioid receptors in mice reveals a differential effect on behavioral sensitization to cocaine. *Neuroscience* 2004;125:211-220
48. SOUSA FC, GOMES PB, MACÊDO DS, MARINHO MM, VIANA GS: Early withdrawal from repeated cocaine administration upregulates muscarinic and dopaminérgic D2-like

- receptors in rat neostriatum. *Pharmacol Biochem Behav* 1999;62(1):15-20.
49. MACÊDO DS, SOUSA FC, VASCONCELOS SM, LIMA VT, VIANA GS: Different times of withdrawal from cocaine administration cause changes in muscarinic and dopaminergic receptors in rat prefrontal cortex. *Neurosci Lett* 2001;312(3):129-132
50. MACÊDO DS, CORREIA EE, VASCONCELOS SM, AGUIAR LM, VIANA GS, SOUSA FC: Cocaine treatment causes early and long-lasting changes in muscarinic and dopaminergic receptors. *Cell Mol Neurobiol* 2004;24(1):129-136
51. ROBBINS TW, CADOR M, TAYLOR JR, EVERITT BJ: Limbic-striatal interactions in reward-related processes. *Neurosci Biobehav Rev* 1989;13(2-3):155-162
52. ROBBINS TW, EVERITT BJ: Motivation and Reward. In: Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR. *Fundamental Neuroscience*. California: Ed. Academic Press 1999;1245-58
53. DI CHIARA G: The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug Alcohol Depend* 1995;38(2):95-137
54. RITCHIE JM, GREENE NM: Local anesthetics. In Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor EP. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th ed. New York: Pergamon 1990,311-331
55. KOOB GF, BLOOM FE: Cellular and molecular mechanism of drug dependence. *Science* 1998;242:715-723
56. LESHNER AI: Understanding drug addiction: implications for treatment. *Hosp Pract (Minneap)* 1996;15;31(10):47-54,57-9
57. CAINE SB, THOMSEN M, GABRIEL KI et al: Lack of self-administration of cocaine in dopamine D1 receptor knock-out mice. *J Neurosci* 2007;27(48):13140-50
58. KOOB GF, NESTLER EJ: The neurobiology of drug addiction. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997;9(3):482-497
59. NADER MA, MORGAN D, GAGE HD et al: PET imaging of dopamine D2 receptors during chronic cocaine self-administration in monkeys. *Nat Neurosci* 2006;9(8):1050-6
60. VOLKOW ND, FOWLER JS, WANG GJ et al: Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse* 1993;14(2):169-177
61. BRIAND LA, FLAGEL SB, SEEMAN P, ROBINSON TE: Cocaine self-administration produces a persistent increase in dopamine D2(High) receptors. *Eur Neuropsychopharmacol* [Epub ahead of print] 2008;18
62. PARSONS LH, KOOB GF, WEISS F: Extracellular serotonin is decreased in the nucleus accumbens during withdrawal from cocaine self-administration. *Behav Brain Res* 1996;73:225-8
63. SOKOLOFF P, GIROS B, MARTRES MP et al: Localization and function of the D3 dopamine receptor. *Arzneimittelforschung* 1992;42:224-30
64. CAINE SB, KOOB GF: Modulation of cocaine self-administration in the rat through D-3 dopamine receptors. *Science* 1993; 260:1814-6
65. REAVILL C, TAYLOR SG, WOOD MD et al: Pharmacological actions of a novel, highaffinity, and selective human dopamine D3 receptor antagonist, SB-277011-A. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;294:1154-65
66. MILLAN MJ, DEKEYNE A, RIVET JM, DUBUFFET T, LAVIELLE G, BROCCO M: S33084, a novel, potent, selective, and competitive antagonist at dopamine D3-receptors: II. Functional and behavioral profile compared with GR218,231 and L741,626. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;293:1063-73
67. XI ZX, NEWMAN AH, GILBERT JG et al: The novel dopamine D3 receptor antagonist NGB 2904 inhibits cocaine's rewarding effects and cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior in rats. *Neuropsychopharmacol* 2006;31:1393-405
68. RITZ MC, CONE EJ, KUCHAR MJ: Cocaine inhibition of ligand binding at dopamine, norepinephrine and serotonin transporters: a structure-activity study. *Life Sci* 1990;46:635-645
69. STAHL SMJ: Mechanism of Action of Serotonin Selective Reuptake Inhibitors. *Serotonin Receptors and Pathways Mediate Therapeutic Effects and Side Effects*. *Affect Disord* 1998;51:215-235
70. BRODERICK PA, HOPE O, OKONJI C, RAHNI DN, ZHOU Y: Clozapine and cocaine effects on dopamine and serotonin release in nucleus accumbens during psychostimulant behavior and withdrawal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28:157-171
71. DRUMMOND DC, TIFFANY ST, GLAUTIER S, REMINGTON B: *Addictive behavior: cue exposure theory and practice*. England: West Sussex 1995
72. MAGORZATA F, MAGORZATA F, ZANIEWSKA M, GODA A, PRZEGALIŃSKI E: The serotonergic system and its role in cocaine addiction. *Pharmacol Rev* 2005;57(6):685-700
73. PARSONS LH, WEISS F, KOOB GF: Serotonin 1B receptor stimulation enhances cocaine reinforcement. *J Neurosci* 1998; 18:10078-89
74. PARSONS LH, KOOB GF, WEISS F: RU 24969, a 5-HT1B/1A receptor agonist, potentiates cocaine-induced increases in nucleus accumbens dopamine. *Synapse*. 1999;32:132-5
75. CASTANON N, SCEARCE-LEVIE K, LUCAS JJ, ROCHA B, HEN R: Modulation of the effects of cocaine by 5-HT1B receptors: a comparison of knockouts and antagonists. *Pharmacol Biochem Behav* 2000;67:559-566
76. PRZEGALINSKI E, FILIP M, PAPLA I, SIWANOWICZ J: Effect of serotonin (5-HT) 1B receptor ligands on cocaine sensitization in rats. *Behav Pharmacol* 2001;12:109-116
77. KING GR, PINTO G, KONEN J, CASTRO G, TRAN S, HILBURN C: The effects of continuous 5-HT(3) receptor antagonist administration on the subsequent behavioral response to cocaine. *Eur J Pharmacol* 2002;449(3):253-9
78. O'DELL LE, PARSONS LH: Serotonin1B Receptors in the Ventral Tegmental Area Modulate Cocaine-Induced Increases in Nucleus Accumbens Dopamine Levels. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;311:711-9
79. DI MATTEO V, DI GIOVANNI G, DI MASCIÒ M, ESPOSITO E: SB 242 084, a selective serotonin-receptor antagonist, increases dopaminergic transmission in the mesolimbic system. *Neuropharmacol* 1999;38:1195-205
80. DE DEURWAERDERE P, SPAMPINATO U: Role of serotonin (2A) and serotonin (2B/2C) receptor subtypes in the control of accumbal and striatal dopamine release elicited *in vivo* by dorsal raphe nucleus electrical stimulation. *J Neurochem* 1999;73:1033-42
81. BOWERS BJ, HENRY MB, THIELEN RJ, MCBRIDE WJ: Serotonin 5-HT(2) receptor stimulation of dopamine release in the posterior but not anterior nucleus accumbens of the rat. *J Neurochem* 2000;75:1625-33
82. COLLINGRIDGE GL, LESTER RA: Excitatory amino acid receptors in the vertebrate central nervous system. *Pharmacol Rev* 1989;41(2):143-210
83. OTTERSEN OP, STORM-MATHISEN J, GLUTAMATE: In:

- Björklund A, Hökfelt T. (eds): Handbook of chemical neuro-anatomy. v XVIII. Amsterdam Elsevier 2000;1033-7
84. MELDRUM BS: Glutamate as a Neurotransmitter in the Brain: Review of Physiology and Pathology. *J Nutr* 2000;130:1007S-15S
85. CAROBREZ AP: Transmissão pelo glutamato como alvo molecular na ansiedade. *Rev Bras Psiquiatr* 2003;25:52S-8S
86. KALIVAS PW: Glutamate systems in cocaine addiction. *Current Opinion in Pharmacol* 2004;4:23-9
87. WHITE FJ, HU XT, HENRY DJ, ZHANG XF: Neurophysiological alterations in the mesocorticolimbic dopamine system during repeated cocaine. In: Hammer R. P. Jr, (ed), *The Neurobiology of Cocaine addiction*. CRC Press, Boca Raton 1995;99-120
88. ZHANG XF, HU XT, WHITE FJ, WOLF ME: Increased responsiveness of ventral tegmental area dopamine neurons to glutamate after repeated administration of cocaine or amphetamine is transient and selectively involves AMPA receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;281(2):699-706
89. UNGLESS MA, WHISTLER JL, MALENKA RC, BONCI A: Single cocaine exposure in vivo induces long-term potentiation in dopamine neurons. *Nature* 2001;411(6837):583-7
90. CAROBREZ AP: Mediação da reação de defesa por aminoácidos excitatórios. Tese (doutorado). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo 1987
91. GRAEFF FG, CAROBREZ AP, SILVEIRA MCL: Excitatory amino acids and the brain aversive system. In: Cavalheiro EA, Lehman J, Turski L. *Frontiers in excitatory amino acid research*. New York: Alan R Liss 1988;325-332
92. MARTÍNEZ G, ROPERO C, FUNES A et al: Effects of selective NMDA and non-selective NMDA blockade in the nucleus accumbens on the plus-maze test. *Physiol Behav* 2002;76:219-224
93. ZHENG-XIONG XI, RAMAMOORTHY S, SHEN H, LAKE R, SAMUVEL DJ, KALIVAS PW: GABA Transmission in the Nucleus Accumbens Is Altered after Withdrawal from Repeated Cocaine. *J Neurosci* 2003;23(8):3498-505
94. COUSINS MS, ROBERTS DCS: Harriet de Wit GABAB receptor agonists for the treatment of drug addiction: a review of recent findings. *Drug Alcohol Depend* 2002;65:209-220
95. ADDOLARATO G, CAPUTO F, CAPRISTO E, COLOMBO G, GESSA GL, GASBARRINI G: Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake: II. Preliminary clinical evidence. *Alcohol. Clin. Exp Res* 2000;24(1):67-71
96. RANG HP, DALE MM, RITTER JM, FLOWER RJ: *Farmacologia*. 6ª ed. Elsevier 2004
97. DEWEY SL, MORGAN AE, ASHBY CRJ et al: A novel strategy for the treatment of cocaine addiction. *Synapse* 1998; 30(2):119-129
98. PRETI A: New developments in the pharmacotherapy of cocaine abuse. *Addict Biol.* 2007;12(2):133-151
99. AMATO L, MINOZZI S, PANI PP, DAVOLI M: Antipsychotic medications for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18(3):CD006306
100. HANEY M, SPEALMAN R: Controversies in translational research: drug self-administration. *Psychopharmacol (Berl)* 2008;19. *Forensic Sci Int* 1987;32:303-312
101. DICKERSON TJ, JANDA KD: Recent advances for the treatment of cocaine abuse: central nervous system immunopharmacotherapy. *AAPS J* 2005;19;7(3):E579-86



Universidade Federal do Ceará. Fortaleza. Brasil